

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

⑤

Int. Cl. 2:

**A 61 K 31/60**

A 61 K 33/00

⑩ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**

**Urdenkmal**

**DT 27 07 537 A 1**

⑪

# **Offenlegungsschrift**

**27 07 537**

⑫

Aktenzeichen:

P 27 07 537.2

⑬

Anmeldetag:

22. 2. 77

⑭

Offenlegungstag:

25. 8. 77

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

23. 2. 78 USA 660084

②

Bezeichnung:

Präparat zur Lokalbehandlung der hypertrophischen Narbenbildung bei Akne

⑦

Anmelder:

Barnes-Hind Pharmaceuticals Inc., Sunnyvale, Calif. (V.St.A.)

④

Vertreter:

Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr. rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

②

Erfinder:

Sibley, Murray J., Berkeley; Yung, Gordon H.K., Sunnyvale; Calif. (V.St.A.)

**DT 27 07 537 A 1**

DIPL.-CHEM. DR. VOLKER VOSSIUS  
PATENTANWALT

8 MÜNCHEN 86, 22. FEB. 1977  
SIEBERTSTRASSE 4  
P.O. BOX 88 07 67  
PHONE: (0 89) 47 40 75  
CABLE ADDRESS: BENZOLPATENT MÜNCHEN  
TELEX 5-28453 VOPAT D

u.Z.: M 111 (Vo/kä)

2707537

Case: 5110-35A

5 BARNES-HIND PHARMACEUTICALS, INC.  
Sunnyvale, Calif., V.St.A.

---

" Präparat zur Lokalbehandlung der hypertrophischen Narben-  
bildung bei Akne "

---

10 Priorität: 23. 2. 1976, V.St.A., Nr. 660 084

---

### P a t e n t a n s p r ü c h e

15 ① Präparat zur Lokalbehandlung der hypertrophischen Nar-  
benbildung bei Akne, enthaltend 1 bis 3 Gewichtsprozent/Vol.  
Salicylsäure, 5 bis 12 Gewichtsprozent/Vol. eines Thiosul-  
fats, 15 bis 25 Gewichtsprozent/Vol. mindestens eines alipha-  
tischen Alkohols mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wobei bis  
20 zu 50 Gewichtsprozent/Vol. durch ein Alkylenglykol mit 2  
oder 3 Kohlenstoffatomen ersetzt sein können, 6 bis 15 Ge-  
wichtsprozent/Vol.  $\alpha$ -Aluminiumoxid-monohydrat-Teilchen mit  
etwa 90 % Aluminiumoxid und etwa 9 % Wasser, wobei mindestens  
85 % der Teilchen eine Korngröße von höchstens 45 Mikron ha-  
25 ben, und 1,5 bis 3,5 Gewichtsprozent/Vol. Resorcin oder des-  
sen Monoester mit einer gesättigten aliphatischen Carbonsäu-  
re mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, und eingestellt auf einen  
physiologischen pH-Wert.

L 709834/0990 J

- 1 -

- 2 -

- 1 2. Präparat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an einem Komplexbildner.
3. Präparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  
5 der Komplexbildner Dinatrium-Äthylendiamintetraessigsäure ist.
4. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an Menthol und/oder  
10 Campher in einer Menge von jeweils 0,05 bis 0,2 Gewichtsprozent/Vol.
5. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an Hydrocortison in  
15 einer Menge von 0,25 bis 2,5 Gewichtsprozent/Vol.
6. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an 0,1 bis 2 Gewichtsprozent/Vol. Hexachlorophen.  
20
7. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an 0,1 bis 2,5 Gewichtsprozent/Vol. p-Chlor-m-xylenol.
- 25 8. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an 0,1 bis 2 Gewichtsprozent/Vol. Phenol.

- 8 -

- 3 -

- 1 9. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 8, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an 0,1 bis 20 Gewichtsprozent/Vol. eines nichtionischen Tensids.
- 5 10. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 9, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 0,01 bis 0,1 Gewichtsprozent/Vol. eines kationischen Tensids.
- 10 11. Präparat nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das kationische Tensid Benzalkoniumchlorid ist.
12. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 11, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an 1 bis 15 Gewichtsprozent/Vol. Schwefel.
- 15 13. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 12, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an 1 bis 10 Gewichtsprozent/Vol. Kohlenteer.
- 20 14. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 13, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an 1 bis 15 Gewichtsprozent/Vol. Ichthyol.
- 25 15. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 14, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an 1 bis 20 Gewichtsprozent/Vol. Gerbsäure.

- 4 -

- 1 16. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 15, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an 1 bis 10 Gewichtsprozent/Vol. Perubalsam.

5

10

15

20

25

1 u.Z.: M 111

Case: 5110-35A

BARNES-HIND PHARMACEUTICALS, INC.

5 Sunnyvale, Calif., V.St.A.

---

" Präparat zur Lokalbehandlung der hypertrophischen Narben-  
bildung bei Akne "

---

- 10 Die Erfindung betrifft den in den Ansprüchen gekennzeichneten Gegenstand.

Das Präparat der Erfindung stellt ein thixotropes Gel dar,  
das sich zur Lokalbehandlung bzw. Bekämpfung der hyper-  
15 trophischen Narben<sup>Keloid</sup>bildung bei Akne eignet. Das Präparat ist  
auf einen schwach sauren pH-Wert eingestellt.

Der bevorzugte Gehalt an Salicylsäure beträgt 2 Gewichts-  
prozent/Vol., d.h. 2 g/100 ml, des thixotropen Gels. Resor-  
20 cin oder dessen Monoester mit einer gesättigten aliphati-  
schen Carbonsäure mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise  
2 Kohlenstoffatomen, wird vorzugsweise in einer Menge von  
2 bis 3 Gewichtsprozent/Vol. verwendet. Bei Verwendung von  
Resorcin wird dieses im allgemeinen in einer Menge von 1,5  
25 bis 2,5 Gewichtsprozent/Vol. eingesetzt, während der Resor-  
cinmonoester in einer Menge von 2,5 bis 3,5 Gewichtsprozent/  
Vol. verwendet wird.

- 6 -

1 Als Thiosulfat wird vorzugsweise ein physiologisch verträgliches Salz, gewöhnlich ein Alkalimetallsalz, insbesondere das Natriumsalz, eingesetzt. Die Menge des Thiosulfats beträgt vorzugsweise 8 bis 10 Gewichtsprozent/Vol. Als aliphatischer Alkohol wird vorzugsweise Isopropanol in einer Menge von 18 bis 22 Gewichtsprozent/Vol. verwendet. Bis zu 50 Gewichtsprozent des aliphatischen Alkohols können durch das Alkylenglykol ersetzt sein. Ein spezielles Beispiel für ein verwendbares Alkylenglykol ist Äthylenglykol. Das Alkylenglykol kann in einer Menge bis zu 12,5 Gewichtsprozent/Vol. vorliegen.

Das erfindungsgemäß verwendete  $\alpha$ -Aluminiumoxid-monohydrat ist ein nicht-faseriges Aluminiumoxid, das als Böhmit bezeichnet wird, und aus etwa 90 Gewichtsprozent Aluminiumoxid, etwa 9 Gewichtsprozent Wasser, und etwa 0,5 Gewichtsprozent Kohlenstoff/ Rest beispielsweise Kieselsäure, Eisenoxid, Schwefel und Natrium, besteht. Etwa 85 Gewichtsprozent des  $\alpha$ -Aluminiumoxid-monohydrats haben eine Korngröße von höchstens 45  $\mu$ . Seine spezifische Oberfläche beträgt im allgemeinen etwa 320 m<sup>2</sup>/g. Das  $\alpha$ -Aluminiumoxid-monohydrat wird vorzugsweise in einer Menge von etwa 10 Gewichtsprozent/Vol. eingesetzt.

Das Präparat der Erfindung enthält vorzugsweise auch einen Komplexbildner, um die Oxidation der Wirkstoffe zu hemmen. Der bevorzugte Komplexbildner ist Dinatrium-äthylendiamintetraessigsäure. Der Komplexbildner wird im allgemeinen in solchen Mengen verwendet, daß Spurenmetalle komplexgebunden

709834/0990



1 werden. Gewöhnlich beträgt die Menge etwa 0,05 bis 0,5, vorzugsweise 0,1 bis 0,2 Gewichtsprozent/Vol..

Das Präparat der Erfindung kann noch andere Zusatzstoffe enthalten; spezielle Beispiele sind Menthol, Campfer und Hydrocortison. Campfer und Menthol werden im allgemeinen in Mengen von jeweils etwa 0,05 bis 0,2 Gewichtsprozent/Vol. verwendet. Hydrocortison kann in Mengen von 0,25 bis 2,5 Gewichtsprozent/Vol. vorliegen.

10

Das Präparat der Erfindung kann auch Hexachlorophen in einer Menge von 0,1 bis 2 Gewichtsprozent/Vol., p-Chlor-m-Xylenol in einer Menge von 0,1 bis 2,5 Gewichtsprozent/Vol., Phenol in einer Menge von 0,1 bis 2 Gewichtsprozent/Vol., ein  
15 nicht-ionisches Tensid in einer Menge von 0,1 bis 20 Gewichtsprozent/Vol., ein kationisches Tensid, vorzugsweise Benzalkoniumchlorid, in einer Menge von 0,01 bis 0,1 Gewichtsprozent/Vol., Schwefel in einer Menge von 1 bis 15 Gewichtsprozent/Vol., Kohlenteer in einer Menge von 1 bis  
20 10 Gewichtsprozent/Vol., Ichtyol in einer Menge von 1 bis 15 Gewichtsprozent/Vol., Gerbsäure in einer Menge von 1 bis 20 Gewichtsprozent/Vol. und/oder Perubalsam in einer Menge von 1 bis 10 Gewichtsprozent/Vol. enthalten. Die Gesamtmenge dieser Zusatzstoffe beträgt höchstens 25 Gewichtsprozent/Vol.,  
25 vorzugsweise höchstens 15 Gewichtsprozent/Vol. und insbesondere höchstens 5 Gewichtsprozent/Vol.

- 4 -  
- 8 -

- 1 Der pH-Wert des Präparats der Erfindung wird im allgemeinen auf einen Wert von etwa 5 bis 6, vorzugsweise etwa 5,5 eingestellt. Dies kann durch Zusatz eines Alkalimetallhydroxids, vorzugsweise Natriumhydroxid, erreicht werden.

5

Außer den vorgenannten Bestandteilen enthält das Präparat der Erfindung Wasser, um die Gesamtmenge auf 100 Gewichtsprozent einzustellen.

- 10 Zur Herstellung des Präparats der Erfindung wird zunächst das  $\alpha$ -Aluminiumoxid-monohydrat in einem Teil der Gesamtmenge des verwendeten Wassers, gewöhnlich in einer Menge von etwa 60 bis 90 % der Gesamtmenge des Wassers dispergiert. Sodann wird das Thiosulfat in Form einer wäßrigen Lösung zugegeben,  
15 und das Gemisch wird gleichmäßig dispergiert. Die organischen Bestandteile werden in dem aliphatischen Alkohol oder dem Gemisch aus dem aliphatischen Alkohol und dem Alkylenglykol gelöst, und die Lösung wird langsam zur wäßrigen Dispersion unter starkem Rühren zugesetzt. Nach Bildung eines homogenen  
20 Gels wird der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge auf einen Wert im vorstehend angegebenen Bereich eingestellt.

- Das Präparat der Erfindung ist ein undurchsichtiges Gel, das sich leicht unter Bildung einer transparenten Schicht auf  
25 die Haut auftragen läßt. Das Präparat dient zur Behandlung von Talgstauung und Papulopusteln, wie sie bei der Akne vulgaris auftreten können. Bei regelmäßiger Anwendung läßt sich die Bildung von Komedonen verhindern. Das Präparat der

- 1 Erfindung eignet sich ferner zur Behandlung von Tinea versicolor, seborrhoischer Dermatitis sowie anderen Erkrankungen, die mit einer durch infizierte Talgdrüsen hervorgerufenen Hyperplasie verbunden sind.

5

Das Präparat der Erfindung trocknet rasch und bildet auf der Haut einen praktisch klaren Film, der die normale Hautatmung nicht stört.

- 10 Nachstehend wird als Beispiel die Zusammensetzung eines Präparats der Erfindung gegeben.

	<u>Bestandteile</u>	<u>Gewichtsprozent/Vol.</u>
	Salicylsäure	2,0
	Resorcinmonoacetat	2,74
	Natriumthiosulfat	8,8
15	Menthol	0,1
	Campher	0,1
	Dinatrium-äthylendiamintetraessigsäure	0,1
	$\alpha$ -Aluminiumoxid-monohydrat (Dispal M)	10,0
	Isopropanol	19,6
	Wasser auf	100 ml

20

Das Präparat wird mit 40gewichtsprozentiger Natronlauge auf einen pH-Wert von 5,5 eingestellt.

- 25 Das Präparat hat den zusätzlichen Vorteil, daß es lange Zeit gelagert werden kann, ohne daß sich die Bestandteile absetzen. Ferner unterliegt es bei normalem Gebrauch auch über lange Zeit keinem oxidativen Abbau.